Aus der Klinik für Gemüts- und Nervenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Hoffmann

Das Verhalten der Reticulocyten bei endogenen Psychosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rudolf Hoffmann
aus Nkongsamba (Kamerun.)

1940

Druck: Paul Schwarzer, Strehlen i. Schles., Ring 30-31

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Hoffmann

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wenn man die umfangreiche Literatur der letzten 40 Jahre über haematologische Fragen aus dem Gebiet der Psychiatrie durchsieht, dann ist man immer wieder über die Fülle sich widersprechender Angaben erstaunt. Während eine Reihe von Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen weitgehende diagnostische, prognostische und teleologische Folgerungen zogen, schlossen andere ihre Arbeit mit skeptischen Urteilen über die praktische Verwendbarkeit haematologischer Befunde für die Psychiatrie ab.

Es hat auch von Seiten der Haematologen (Naegeli) nicht an Stimmen gefehlt, die der Haematologie nur eine geringe Bedeutung im Rahmen psychiatrischer Fragestellungen beimaßen. Naegeli wies darauf hin, daß bei den chronisch verlaufenden Krankheiten infolge Gewöhnung an den Reiz nur geringe Reaktionen an den haematopoetischen Organen auftreten. Geringe Schwankungen gingen Hand in Hand mit dem Allgemeinzustand, daher könne man wesentliche Befunde nicht erwarten.

Diese Annahme hat sich, soweit es sich um chronisch verlaufende Psychosen oder um die affektleeren, ereignislosen Endzustände einer Schizophrenie handelt, bestätigt. Soweit daher noch Widersprüche zwischen den Blutbefunden der einzelnen Autoren bei diesen Formen der endogenen Psychosen bestehen, lassen sie sich auf eine verschiedene Methodik und eine nicht gleichmäßig durchgeführte Gliederung und Auswahl des Krankengutes zurückführen. So ist man in den letzten Jahren durch die Arbeiten von Daiber, Sagel, Charierre und Ostmann zu weitgehender Übereinstimmung über die Leucocyten- und Erythrocytenwerte gekommen.

Die Veröffentlichungen von Jahn, Greving, Stauder über die tödliche Katatonie und schließlich die Arbeit von K. F. Scheid über „Febrile Episoden" bei „schizophrenen Psychosen" ließen jedoch die Beziehungen haematologischer Befunde im Krankheitsgeschehen der endogenen Psychosen unter einem neuen Blickwinkel erscheinen. In diesen Arbeiten werden auch die ersten Angaben über Reticulocytenzahlen beim katatonen Stupor gemacht.

Es finden sich jedoch in der Literatur bis jetzt keine Angaben über die Zahlenverhältnisse der Reticulocyten bei den einzelnen Formen der endogenen Psychosen. Bei der großen Bedeutung, die die Bestimmung der Reticulocytenwerte als Spiegel der Reaktionslage des erythropoetischen Organs hat, schien es angezeigt, einmal die Zahlenverhältnisse der Reticulocyten bei der Schizophrenie und dem manisch-depressiven Irresein zu prüfen. Um jedoch die eigenen Resultate zu den Ergebnissen von Untersuchungen an gesunden Menschen in Beziehung bringen zu können, ist es nötig, die heute als normal geltenden Werte kurz zu schildern.

Seitdem im Jahre 1880 Ehrlich zum erstenmal die Erythrocyten mit den „feinen, dichten und eleganten Netzen" beschrieben hatte, entstand über die Reticulocyten eine große Literatur, ohne daß man sich über ihre Normalzahl beim Menschen und über die kariogene oder protoplasmatische Abkunft der körnig-netzartigen Substanz hatte einigen können. In einer der ersten größeren Arbeiten über Reticulocyten hatten Bibergeil und Rosin mit der Brillantkresylblau- und Methylenblaufärbung als Normalzahl 20 ‰ angegeben. Amerikanische, englische und französische Autoren (Lee, Minot, Damashek und Chauffard zit. nach Panindranath Bramachari) gaben in den folgenden Jahren Werte zwischen 3—10‰ an. Naegeli, Glitsch, Seyfarth u. a. gaben noch niedrigere Zahlen (1—3 ‰) an. Heilmeyer fand einen Normalwert von 8 ‰. 1933 griff Ederle diese ungeklärten Fragen von neuem auf und wies nach, daß die Ursache für die Verschiedenheit der einzelnen Resultate auf einer uneinheitlichen und zum Teil fehlerhaften Methodik in der Herstellung der Präparate beruht. Mit seiner neu angegebenen Methode fand er als Normalzahl 15,8 ‰ und Schwankungen zwischen 7—26 ‰ bei gesunden Erwachsenen.

Ähnliche Ergebnisse gaben auch die Arbeiten von Krause und Langendorff und Reißner aus den letzten beiden Jahren. Krause kam zu einem Normalwert von 9,3 ‰ und Langendorff und Reißner zu 11,7 ‰ mit Einzelwerten, die zwischen 4,6 und 19 ‰ schwankten.

In der neuesten Arbeit über Reticulocyten gibt Undritz mit einer von ihm modifizierten Methode von Hirschfeld Zahlen an, die doppelt so hoch sein sollen wie die der Brillantkresylblaumethode. Da er jedoch bei 130 Untersuchungen an Personen mit normalen Blutbefunden mit der Brillantkresylblaufärbung 7,5 ‰ und mit seiner Methode 15 ‰ findet, bestätigt dies lediglich die oben angeführten Normalzahlen und die Überlegenheit seiner Färbung gegenüber den früheren ist nicht erwiesen. In der vorliegenden Arbeit wird daher ein Durchschnittswert von 15,8 ‰ beim gesunden Erwachsenen als normal betrachtet.

Bei allen Reticulocytenbestimmungen ist es zur Erzielung vergleichbarer Werte unbedingt nötig, die angewendete Methode anzugeben, da auch heute noch die Angaben je nach der Färbemethode wechseln.

Methodik (nach Ederle):

Nach Einstich mit der Frank'schen Nadel in das Ohrläppchen wird mit einer Pipette, wie sie zur Haemoglobinbestimmung nach Sahli verwendet wird, Blut bis zu $^1/_3$ aufgezogen und dann eine Farbstofflösung der Zusammensetzung

Kresylblau 0,5
0,7% NaCl-Lösung 100,0

bis zur Marke nachgezogen.

Ein Tropfen der durch Ausblasen und Wiederaufziehen durchmischten Blut-Farbstofflösung wird auf den Objektträger gebracht und ein dünner Ausstrich hergestellt; der Ausstrich wird sofort für 5—10 Minuten in die feuchte Kammer gebracht. Nach dieser Zeit läßt man ihn lufttrocken werden, fixiert drei Minuten mit Methylalkohol und färbt nach Giemsa nach. Als Farblösung dient Giemsa 5 Tropfen, Löffler's Methylenblau 5 Tropfen, aqua dest. 5 ccm. Färbedauer 20 Minuten. In jedem Präparat wurden 2000 Erythrocyten ausgezählt. Ergab sich im Resultat zwischen je 1000 Erythrocyten eine größere Differenz als 2‰ Reticulocyten, dann wurden weitere 1000 ausgezählt. Zugleich mit der Reticulocytenbestimmung wurden die Haemoglobinwerte festgestellt.

Ergebnisse von Einzelbestimmungen:

Es wurden von insgesamt 102 Patienten sofort nach der Klinikaufnahme und während oder nach der Behandlung Reticulocytenzählungen vorgenommen. Die 102 Patienten gliedern sich in 44 männliche, 23 weibliche Schizophrene, ferner 8 männliche und 17 weibliche Depressionen, 4 senile Demenzen, 3 Manien und schließlich 3 reaktive Verstimmungen.

Die Ergebnisse bei den männlichen Schizophrenen waren folgende: Wenn man die Reticulocyten in Gruppen zu je 5 einteilte, dann hatten

Anzahl			‰ Reticulocyten
21	Patienten	zwischen	1—5
12	„	„	5—10
4	„	„	10—15

Der Durchschnittswert betrug 5,7 ‰. Im allgemeinen schwankten die Werte zwischen 1,5—14 ‰. Mehr als die Hälfte der Fälle unterschritten also den unteren Wert der physiologischen Schwankungen gesunder Erwachsener. Unter diesen 44 Kranken befanden sich 5 alte schizophrene, die bereits einen 2. Schub durchgemacht hatten oder ein ausgesprochen chronisch verlaufendes Krankheitsbild ohne akute Symptome zeigten. Diese 5 hatten durchschnittlich etwas höhere Werte als die akuteren Fälle.

Patienten mit einem typischen katatonen Stupor befanden sich nicht unter den Untersuchten.

Die Bestimmungen während der Insulin bezw. Kardiazolkur ergaben:

Anzahl		‰ Reticulocyten
11	Patienten hatten zwischen	1—5
11	„ „ „	5—10
6	„ „ „	10—15

Der Durchschnittswert war auf 7,2 ‰ angestiegen. Wenig ausgesprochen war eine Zunahme bei den mit Kardiazolschock Behandelten.

Bei den Frauen waren die Zahlenverhältnisse folgendermaßen:

Anzahl	‰ Reticulocyten
8	1—5
9	5—10
2	10—15
1	15—20

Mittelwert 7,2 ‰ bei Schwankungen zwischen 1—19 ‰. Der Unterschied von 1,5 gegenüber dem Wert für Männer dürfte noch innerhalb der physiologischen Grenzen liegen, da auch bei großen Statistiken an gesunden Personen beiden Geschlechts Unterschiede von 0,5—1 ‰ angegeben werden.

Während der Behandlung stiegen auch hier die Zahlen im Durchschnitt an und zwar doppelt so stark wie bei den Männern. In Gruppen geordnet ergab sich folgendes Bild:

Anzahl	‰ Reticulocyten
0	1—5
9	5—10
7	10—15
0	15—20
1	20—25

Der Mittelwert betrug 10,7 ‰. Entsprechend dem höheren Mittelwert waren auch die Schwankungen größer, es wurden zwischen 5—24 ‰ Reticulocyten gefunden. Nur in zwei Fällen konnte eine Unterschreitung des physiologischen Grenzwertes gefunden werden.

Ähnliche Ergebnisse wie bei den Schizophrenen lieferten auch die Befunde bei den Depressionen. Es hatten von 8 männlichen Depressionen:

Anzahl	‰ Reticulocyten
5	1—5
2	5—10
1	10—15

von 17 weiblichen Depressionen:

Anzahl	‰ Reticulocyten
5	1—5
8	5—10
4	10—15

Im Laufe des Klinikaufenthaltes stiegen die Werte der Durchschnittszahlen bei den Männern von 6,3 auf 8,6 ‰ und bei den Frauen von 7,7 auf 8,9 ‰ an.

Der stärkere Anstieg des Mittelwertes bei den Männern ist nicht als wesentlich zu werten, da die Zahl der untersuchten Männer gegenüber der der Frauen relativ gering war, so daß sich gewisse Unterschiede eher ergeben mußten, als dies bei einem größeren Querschnitt der Fall gewesen wäre.

Bei Berücksichtigung dieser Tatsache erscheint auch die Zunahme bei den Depressionen im Laufe des Klinikaufenthaltes als unbedeutend.

Unter den Patienten dieser Gruppe befanden sich auch einige, die infolge Nahrungsverweigerung längere Zeit künstlich ernährt werden mußten.

Bei den 3 Manien wurden Zahlen von 2—11,5 ‰ und bei den reaktiven Verstimmungen Werte von 6,5—7,11 ‰ bei einmaliger Bestimmung gefunden.

Die 4 senilen Demenzen hatten folgende Reticulocytenzahlen: 4, 5, 8, 11 ‰.

Die Gruppeneinteilung der Reticulocyten:

Die Bestrebungen auch das rote Blutbild — ähnlich wie dies bei den Leucocyten mit Einteilung in genau charakterisierte Gruppen durch Arneth und Schilling geschehen ist — nach qualitativen Gesichtspunkten zu ordnen, um aus der Art der Erythrocyten bezw. ihrer Jugendformen schon einen Hinweis auf die Tätigkeit des erythropoetischen Systems zu bekommen, sind noch nicht sehr alt. Büngeler, der haematologische Studien am Kaninchen machte, sprach, wenn er eine größere Anzahl von Normoblasten im strömenden Blut fand, von einer „Linksverschiebung des roten Blutbildes". Die Verwendung eines solchen Kriteriums für Untersuchungen am Menschen war natürlich nicht möglich, da hierzu weit feinere Indikatoren als das Auftreten von Normoblasten nötig waren.

Schon Rosin und Bibergeil, sowie Cesaris Demel und Naegeli hatten auf qualitative Unterschiede bei den Reticulocyten aufmerksam gemacht. Engel, Seyfarth und Heilmeyer gingen später daran, eine genauere Typeneinteilung der Reticulocyten vorzunehmen, um daraus feinste Reaktionen der Erythropoese ablesen zu können. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß das Arbeiten mit diesen Gruppen nicht so einfach war, da die fließenden Übergänge zwischen den einzelnen Reticulocytenformen einer subjektiven Differenzierung zu weiten Spielraum ließen. Es hat sich deshalb, wie man aus der vorhandenen Literatur schließen kann, das Reticulocytendifferentialbild für allgemeine klinische Untersuchungen nicht recht einbürgern können, obgleich es in manchen Fällen ein feineres Kriterium als die absolute Reticulocytenzahl sein kann.

Bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden zunächst bei allen, später nur noch in besonderen Fällen Differenzierungen nach den Methoden von Seyfarth und Heilmeyer vorgenommen.

Seyfarth und ebenso Hirschfeld und Moldawski teilen in drei Gruppen ein, von denen die erste die Reticulocyten mit einem dichten kernartigen Knäuel, die zweite die netzartigen, die dritte die Formen mit körnchenartiger Verteilung der substantia reticulo - filamentosa umfaßt.

Heilmeyer unterscheidet fünf Gruppen:

als Gruppe 0 bezeichnet er die Normoblasten, um deren Kern die vitalfärbbare Substanz netzartig angeordnet ist. Die Gruppe 1 entspricht ungefähr der von Seyfarth. Die Gruppen 2 und 3 zeigen schon Auflockerungen der reticulären Substanz und als Gruppe 4 bezeichnet er die Körnchen und Ausreifungsformen.

Nach der Seyfarth'schen Einteilung fanden sich Formen der Gruppe 1 nur in 5 Fällen, in denen die absoluten Zahlen der Reticulocyten zwischen 7 und 43 ‰ lagen. Die Formen der Gruppe 2 waren dagegen viel häufiger und fanden sich auch bei niedrigen Reticulocytenwerten und waren dann oft, wenn sie zahlreicher als die der Gruppe 3 waren, ein Zeichen einer „Linksverschiebung" des roten Blutbildes, die sich durch spätere Auszählungen dann bestätigen ließ. Am häufigsten fanden sich natürlich die Körnchen oder Fädenformen der Gruppe 3.

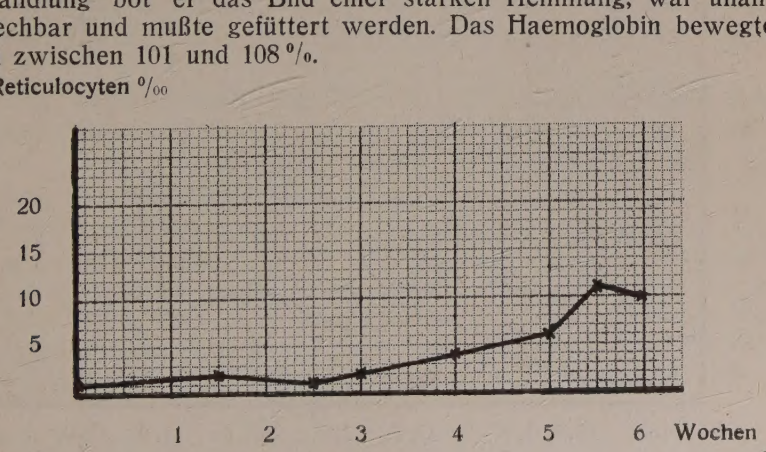
Vertreter der Gruppe 0 des Heilmeyer'schen Schemas wurden nicht gefunden. Die weiteren Befunde bieten nichts Neues, so daß sie nicht im einzelnen wiedergegeben werden brauchen; sie decken sich mit denen, die Trachtenberg für die Verteilung in den einzelnen Gruppen angegeben hat.

Abschließend kann nochmals betont werden, daß die Differenzierung nach einzelnen Gruppen für die Mehrzahl der klinischen Untersuchungen nichts Wesentliches bietet und daß sie daher auf die Fälle beschränkt werden kann, in denen bei der Zählung der Reticulocyten Zunahme dichter Netzformen auffällt oder überhaupt augenfällige Verschiebungen im normalen Zahlenverhältnis der Reticulocytenformen vorhanden sind.

Fortlaufende Bestimmungen der Reticulocytenwerte:

Es sollen zum Schluß noch einige fortlaufende Bestimmungen wiedergegeben werden, die sich sowohl von den Kurven gesunder Erwachsener, wie von den Werten der Einzelbestimmungen bei endogenen Psychosen unterscheiden.

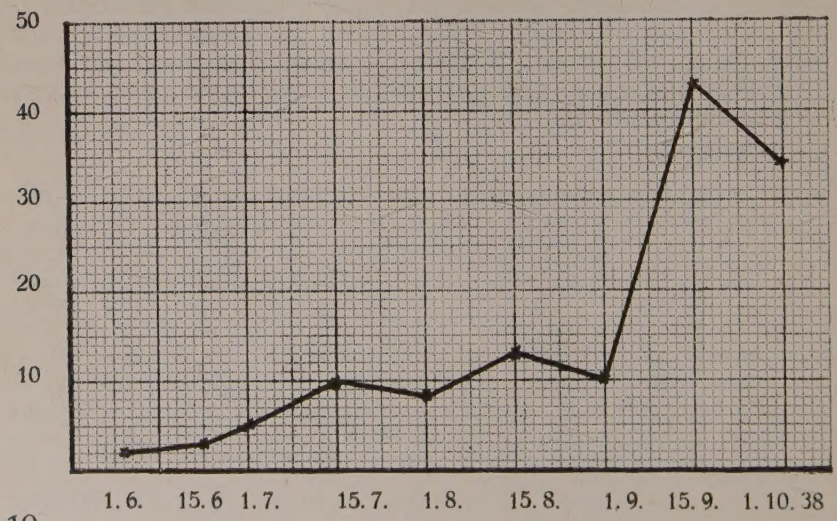
Die erste Kurve stammt von einem 20jährigen Schizophrenen im ersten akuten Schub. Während der ganzen Insulin-Kardiazolbehandlung bot er das Bild einer starken Hemmung, war unansprechbar und mußte gefüttert werden. Das Haemoglobin bewegte sich zwischen 101 und 108 %.



Auffallend an dieser Kurve sind die außerordentlich niedrigen Reticulocytenwerte in den ersten 4 Wochen. Der Durchschnittswert dieser 4 Wochen ergibt nur 2,5 ‰ und liegt damit wesentlich tiefer als der Mittelwert der übrigen Schizophrenien.

Die zweite Kurve stammt von einem 18jährigen Mädchen, das bei seiner Einlieferung in die Klinik am 6. 6. 38 einen ängstlichen, ratlosen Eindruck machte, unansprechbar und über Zeit und Ort völlig unorientiert war. Zeitweise war sie stark gehemmt. Gegen Ende der Insulinkur verloren sich diese Symptome, sie schien völlig verwandelt, war lebhaft, unterhielt den ganzen Krankensaal, war distanzlos und stahl schließlich alle erreichbaren Eßwaren. Die Kurve umfaßt den Zeitraum von einem Vierteljahr; die physiologischen Schwankungen sind ausgeglichen, um die Kurve übersichtlicher zu machen. Der Haemoglobinwert, der anfangs 68 % (nach Sahli) betragen hatte, lag am Ende der Kurve bei der letzten Bestimmung um 20 % höher als der Ausgangswert, ohne daß er jedoch alle Schwankungen der Reticulocytenkurve mitgemacht hätte. Die Temperaturkurve war normal, sodaß auch nicht an einen febrilen Schub, in dem nach K. F. Scheid Werte von „12—14 ‰, also eben pathologische Ziffern" erreicht werden, gedacht werden kann. Leider fehlt bei Scheid eine nähere Angabe über die zur Reticulocytenbestimmung verwendete Methode.

Wenn auch bei einer Reihe von Patienten im Laufe der Insulinkur eine deutliche Steigerung der Reticulocyten zu bemerken war, so geht doch dieser Wert von 43 ‰ im Maximum über die noch als normal anzusehende Zahl weit hinaus; es ist jedoch wahrscheinlich, daß der starke Reticulocytenanstieg in diesem Falle auf die Behebung der anfänglichen Anaemie zurückgeführt werden kann.



Von Ederle wird als obere Grenze bei gesunden Erwachsenen 26 ‰, von Langendorff und Reisner 19 ‰ angegeben.

Die letzten beiden Autoren teilten jedoch auch eine Kurve mit, die von dem einen von ihnen (Reisner, dem Leiter des Strahleninstitutes am Katharinenhospital in Stuttgart) gewonnen wurde und die Werte zwischen 13—38,7 ‰ aufwies. Beziehungen der hohen Reticulocytenzahlen zur beruflichen Tätigkeit glaubten sie ablehnen zu können. Es ist daraus zu sehen, daß selbst sehr hohe Werte, die außerhalb der normalen Schwankungsbreite liegen, nicht unbedingt pathologisch sein müssen und ich möchte daher auch die Erklärung für die immerhin ungewöhnliche Steigerung in der 2. Kurve offen lassen.

Zusammenfassung

Es wurden bei 102 Patienten mit endogenen Psychosen Reticulocytenbestimmungen ausgeführt und als Mittelwerte bei männlichen Schizophrenen vor der Behandlung 5,7 ‰, während oder nach der Behandlung 7,2 ‰, bei weiblichen Schizophrenen vor der Behandlung 7,2 ‰, nach der Behandlung 10,7 ‰ mit Schwankungen zwischen 1—24 ‰ gefunden.

Die Durchschnittszahlen bei den Depressionen stiegen bei den Männern von 6,3 ‰ auf 8,6 ‰, bei den Frauen von 8,7 ‰ auf 8,9 ‰ im Laufe des Klinikaufenthaltes an.

Der Vergleich mit den als normal angenommenen Zahlen bei Gesunden ergibt niedrigere Werte bei den Schizophrenien und Depressionen.

Es werden weiter bei einigen Fällen von Manie, seniler Demenz und reaktiver Verstimmung Zahlen zwischen 2 und 11,5 ‰ ermittelt.

Die Differenzierung der Reticulocyten ergibt gleiche Werte wie sie von anderen Autoren angegeben wurden.

Es werden ferner zwei Kurven mitgeteilt, die von den übrigen Ergebnissen abweichen.

Die ermittelten Zahlen bei endogenen Psychosen sind zwar im Durchschnitt niedriger als die bei Normalen, die Einzelwerte der Reticulocyten liegen jedoch meist noch im Bereich physiologischer Schwankungen, sodaß aus ihnen für die Praxis der klinischen Psychiatrie und die Theorie der Pathogenese der betr. Psychosen keine Schlußfolgerungen gewonnen werden können.

Literaturübersicht

J. Borchers: Fol. haematolog. 38.
Panindranath/Bramacheri: Fol. haemoatol. 52.
Büngeler: Frankf. Zeitschr. f. Pathologie 34 (1926).
Charriere: Zeitschr. f. d. ges. N. u. Psychiatrie 135.
G. Daiber: Archiv f. Psychiatrie 76.
Ederle: Medizinische Welt 1933 (Nr. 31).
„ Fol. haematol. 50 (1933).
H. Engel: Fol. haematol. 34.
A. Ferrata/G. Vigioli: Fol. haematol. 11, Archiv.
Gabrilow: Fol. haematol. 38.
R. Ginzbergu/L. Heilmeyer: Archiv f. Psychiatrie 97.
S. Grigorjewa: Fol. haematol. 45.
Hirschfeld: Klin. Wochenschrift 1935, Nr. 40.
Hirschfeld/Hittmair: Handbuch d. allgem. Haematologie 1932/33.
F. Hoff: Fortschr. d. N. und Psych. 8, 1936.
Jahn u. Greving: Arch. f. Psychiatrie 105.
Katsuji Kato: Fol. haematol. 46.
Klima u. Rosegger: Fol. haematol. 51.
H. Langendorff / A. Reißner: Fol. haematol. 52.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923.
Ostmann: Psych.-Neurol. Wochenschrift 1933.
W. J. Prokowsky: Fol. haematol. 39.
Rosin-Bibergeil: (Fol. haematol.), Zeitschr. f. klin. Medizin 1904, Bd. 54 (1904).
Sagel: Zeitschr. f. Neurologie 125 (1930).
Scheid, K. F.: Febrile Episoden.
Schilling, Torgau: Fol. haematol. 11, Archiv.
Seyfarth: Fol. haematol. 34.
H. K. Stauder: Archiv f. Psychiatrie 102.
F. Trachtenberg: Fol. haematol. 46.
E. Wilke: Fol. haematol. 52.
L. Heilmeyer / A. Ortgiese: Zbl. inn. Med. 1934.
L. Heilmeyer: Zbl. f. klin. Med. 121 (1932).
„ Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1933.

Lebenslauf

Am 9. September 1914 wurde ich als 6. Sohn des Kaufmanns Georg Hoffmann und seiner Ehefrau Hulda geb. Müller in Nkongsamba (Kamerun) geboren. Wenige Wochen nach Kriegsausbruch geriet ich mit meinen Eltern in englische Gefangenschaft und kehrte nach vierjähriger Internierung in England und Holland mit meiner Mutter nach Strehlen (Schlesien) zurück, wo ich auch mit einer kurzen Unterbrechung meine gesamten Schuljahre verbrachte. Im März 1934 bestand ich am Kaiser-Wilhelm-Gymnasium zu Strehlen die Reifeprüfung und immatrikulierte mich im Mai 1934 an der Universität Breslau als Studierender der Medizin. Im SS 1937 ließ ich mich an der Universität Tübingen einschreiben und habe im Juli 1939 das medizinische Staatsexamen bestanden.